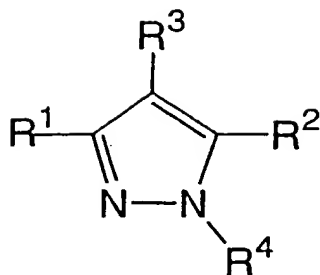




<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07D 401/04, 491/052, 495/04, 521/00,</b> <b>A61K 31/44</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO98/56785</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1998年12月17日(17.12.98)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/02552  <b>(22) 国際出願日</b> 1998年6月9日(09.06.98)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/173107 1997年6月12日(12.06.97) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 中塚正志(NAKATSUKA, Masashi)[JP/JP] 〒618-0001 大阪府三島郡島本町山崎3丁目2-4-807 Osaka, (JP) 西角文夫(NISHIKAKU, Fumio)[JP/JP] 〒664-0897 兵庫県伊丹市桜ヶ丘5丁目1-21 Hyogo, (JP) 橋塚貴彦(HASHIZUKA, Takahiko)[JP/JP] 〒664-0027 兵庫県伊丹市池尻1丁目148-2 Hyogo, (JP) 岡田真一郎(OKADA, Shin-ichiro)[JP/JP] 〒569-1118 大阪府高槻市奥天神町2丁目17-18 Osaka, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio) 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 法務部内 Osaka, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54)Title: PYRAZOLE DERIVATIVES</b>  <b>(54)発明の名称</b> ピラゾール誘導体  <div data-bbox="714 1260 1169 1491"><p>(1)</p></div> <b>(57) Abstract</b> Pyrazole derivatives represented by general formula (1) [wherein one of R <sup>1</sup> and R <sup>2</sup> represents an optionally substituted aryl group or an optionally substituted aromatic heterocyclic group and the other represents an optionally substituted aromatic heterocyclic group; R <sup>3</sup> represents a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group or the like; and R <sup>4</sup> represents a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group] or pharmacologically acceptable salts thereof useful as an immunosuppressive agent and can be used as a therapeutic agent for autoimmune diseases, allergic diseases or other diseases.		

式：



[式中、 $R^1$ と $R^2$ の一方は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい芳香族複素環基を表し、他方は、置換されてもよい芳香族複素環基を表す。

$R^3$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表し、 $R^4$ は、水素原子または置換されてよいアルキル基を表す。]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、免疫抑制剤として有用であり、自己免疫疾患、アレルギー性疾患等の治療剤として使用できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴィエトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン				

## 明 細 書

### ピラゾール誘導体

#### 5    技術分野

本発明は、免疫抑制剤として有用なピラゾール誘導体に関する。

#### 背景技術

免疫抑制剤としては、従来から、メソトレキセート等の代謝拮抗剤、シクロス  
10    ポリン等のイムノフィリン阻害剤等が用いられている。これらは、リンパ球由来  
細胞の増殖および活性化を阻止することが効果の一因であるといわれている。

近年、黄色ブドウ球菌の外毒素であるスタフィロコッカス エンテロトキシンの  
ようなスーパー抗原と呼ばれる物質と自己免疫疾患との関係が明らかにされてき  
た。すなわち、多発性硬化症の動物モデルである実験的アレルギー性脳脊髄炎マ  
15    ウスや、慢性関節リウマチの動物モデルであるコラーゲン関節炎マウス、インシ  
ュリン依存症 I 型糖尿病を自然発症する NOD マウスおよび全身性エリテマトーデス  
様の症状を呈する MRL/lpr マウスにスーパー抗原を投与することで病状が急速に悪  
化することが報告されている。また、川崎病やアトピー性皮膚炎の発症や増悪の  
過程にスーパー抗原が関与していることも示唆されている。さらに、スーパー抗  
20    原は自己反応性リンパ球の増殖や自己抗体の産生を選択的に誘導することが知ら  
れている。

ピラゾール誘導体が、非ステロイド性避妊薬または高血圧治療剤として有用で  
あることが知られている (US 3816437, US 3816438, US 3842088, US 3843664,  
US 3843665, US 3843666, US 3932430)。

25

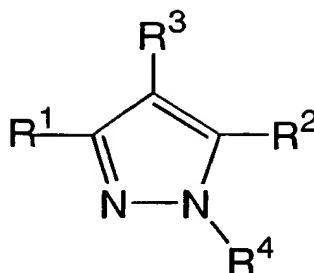
#### 発明の開示

本発明者らは、新規な免疫抑制剤を提供するために鋭意検討を重ねた結果、ピ

ラゾール誘導体が免疫抑制作用を有することを見出して、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

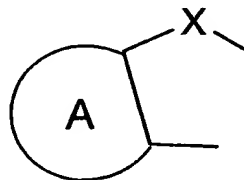
[1] 式1:



- 5 [式中、 $R^1$ と $R^2$ の一方は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい芳香族複素環基を表し、他方は、置換されてもよい芳香族複素環基を表す。

$R^3$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルケニルオキシ基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルキニルオキシ基、シアノ基、  
 10 ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、アシル基、アシルオキシ基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいアミノ基を表す。

また、 $R^3$ は、 $R^1$ と $R^2$ の一方と結合して、 $-R^1-R^3-$ または $-R^2-R^3-$ が、式:



15

(環Aは、置換されてもよい単環もしくは2環の芳香族炭化水素環、または置換されてもよい単環もしくは2環の芳香族複素環を表す。Xは、メチレン、エチレン、トリメチレン、 $-CO-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-N(R^5)CH_2-$ 、 $-CO-$ 、酸素原子、硫黄原子または $-N(R^5)-$ を表す。 $R^5$ は、  
 20 水素原子またはアルキル基を表す。) で表される2価基を表してもよい。

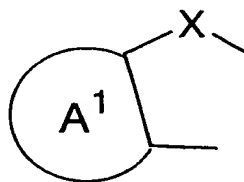
$R^4$ は、水素原子または置換されてよいアルキル基を表す。]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

[2]  $R^4$  が水素原子である [1] 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

5 [3]  $R^1$  と  $R^2$  の一方が、置換されてもよいフェニル基または置換されてもよい単環の芳香族複素環基であり、他方が、置換されてもよい単環もしくは2環の含窒素芳香族複素環基であり、環Aが、置換されてもよいベンゼン環または置換されてもよい単環の芳香族複素環である [1] または [2] 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

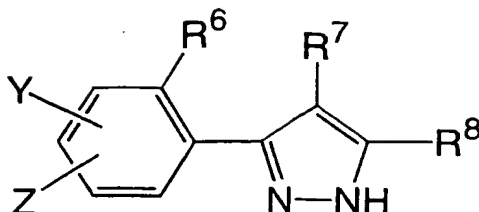
10 [4]  $R^1$  と  $R^2$  の一方が、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリルもしくは置換されたこれらの基であり、他方が、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリルもしくは置換されたこれらの基であり、 $R^3$  が、水素原子、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基もしくはアシル基を表すか、  
15 または、 $R^3$  が、 $R^1$  と  $R^2$  の一方と結合して、 $-R^1-R^3-$  または  $-R^2-R^3-$  が、式：



(Xは前記と同義である。環 $A^1$ は、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、チオフェン環、フラン環もしくは置換されたこれらの  
20 環を表す。) で表される2価基である [1] または [2] 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

[5] Xがメチレン、エチレン、トリメチレン、 $-CO-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-N(R^5)CH_2-$  ( $R^5$ は前記と同義である。) または  
25  $-CO-$ である [1] ~ [4] のいずれか記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

[6] 式：



[式中、Yは、ハロゲン原子、アルコキシ基、シアノ基またはアルキル基を表す。

Zは、水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ  
5 基またはアルキル基を表す。

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、下記(1)または(2)のとおりである。

(1) R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は、共に水素原子を表す。

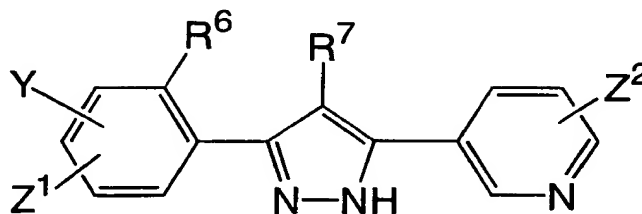
R<sup>8</sup>は、置換されてもよい3-または4-ピリジルを表す。

(2) R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は一緒になって、-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-が、メチレン、エチレン、-OCH  
10 <sub>2</sub>-または-SCH<sub>2</sub>-を表す。

R<sup>8</sup>は、置換されてもよい3-ピリジルを表す。]

で表されるピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的  
に許容される塩。

[7] 式：



15

[式中、Y、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記と同義である。

Z<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、シアノ基またはニトロ基を表  
す。Z<sup>2</sup>は、水素原子、アルキル基、シアノ基、水酸基またはアルコキシ基を表  
す。]

20 で表される[6]記載のピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれ  
らの薬理学的に許容される塩。

[ 8 ]  $Z^1$  および  $Z^2$  が、共に水素原子である [ 7 ] 記載のピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩。

[ 9 ] 以下のいずれかの [ 6 ] 記載のピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩。

- 5   ・ 3 - ( 3 - ピリジル ) - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - ピラゾール  
      ・ 6 - クロロ - 3 - ( 3 - ピリジル ) - 4 *H* - インデノ [ 1 , 2 - *c* ] ピラゾール  
      ・ 7 - クロロ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 - ( 3 - ピリジル ) - 2 *H* - ナフト [ 1 , 2 - *c* ] ピラゾール

10   [ 1 0 ]   [ 6 ] ~ [ 9 ] のいずれか記載のピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩を含有する医薬。

      [ 1 1 ]   [ 6 ] ~ [ 9 ] のいずれか記載のピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

      [ 1 2 ]   T 細胞増殖誘導抑制剤である [ 1 ] ~ [ 5 ] または [ 1 1 ] のいずれか記載の免疫抑制剤。

15   [ 1 3 ]   自己免疫疾患治療剤である [ 1 ] ~ [ 5 ] または [ 1 1 ] のいずれか記載の免疫抑制剤。

      [ 1 4 ]   慢性関節リウマチ治療剤である [ 1 ] ~ [ 5 ] または [ 1 1 ] のいずれか記載の免疫抑制剤。

20   [ 1 5 ]   多発性硬化症治療剤である [ 1 ] ~ [ 5 ] または [ 1 1 ] のいずれか記載の免疫抑制剤。

      [ 1 6 ]   潰瘍性大腸炎治療剤である [ 1 ] ~ [ 5 ] または [ 1 1 ] のいずれか記載の免疫抑制剤。

以下に、本発明の内容について詳細に説明する。

25   「アリール基」としては、例えば炭素数 6 ~ 14 の基が挙げられ、具体的には、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、フェナントリル、アントリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチルが挙げられる。

「単環または2環の芳香族炭化水素環」としては、例えば炭素数6～10の炭化水素環が挙げられ、具体的には、ベンゼン、ナフタレン等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、1～3個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する単環もしくは2環の芳香族複素環基が挙げられる。具体的にはフリル、チエニル、インドリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフラニル、ピロリル、ベンゾフリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル等の単環または2環の5員環芳香族複素環基、およびピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル等の単環または2環の6員環芳香族複素環基等が挙げられる。

「複素環基」としては、例えば芳香族複素環基および1～3個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する単環もしくは2環の脂肪族複素環基が挙げられる。脂肪族複素環基としては、具体的にはテトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピラゾリジニル等の単環または2環の5員環脂肪族複素環基、およびペリジル、モルホリニル、ピペラジニル等の単環または2環の6員環脂肪族複素環基等が挙げられる。

「単環または2環の芳香族複素環」としては、1～3個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する単環もしくは2環の芳香族複素環が挙げられる。具体的にはフラン、チオフェン、インドリン、イソチアゾリン、ベンゾチオフェン、イソベンゾフラン、ピロール、ベンゾフラン、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、オキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンズオキサゾール等の単環または2環の5員環芳香族複素環、およびピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン等の単環または2環の6員環芳香族複素環等が挙げられる。



置換アリール基、置換芳香族複素環基、および単環もしくは2環の置換芳香族炭化水素環または置換芳香族複素環の置換基としては、例えば下記のa)からg)の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換してよい。好ましい置換基の数としては、1、2または3が挙げられる。

- 5 a) ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アジド基、メルカプト基、ホルミル基、水酸基、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいヒドロキシアミノ基、置換されてもよいアルコキシアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいカルバモイルオキシ基、スルホ基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいグアニジノ基、置換されてもよいアミジノ基、置換されてもよいヒドラジノ基。

- 10 b)  $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SO_3R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-S(O)_nR^9$   
[式中、nは0、1または2を表す。 $R^9$ は、フェニル基または単環の複素環基を表す。フェニル基または単環の複素環基は、例えばハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されてもよい。]

- 20 c) アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ(チオカルボニル)基、アルキルチオ基、(アルキルチオ)チオカルボニル基、(アルキルチオ)カルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルチオイル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオイルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基

- 25 [この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、ホルミル基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいカルバモイルオキシ基、スルホ基、置換されてもよいスルファモイ

ル基、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-OCH_2R^9$ 、 $-SCH_2R^9$  ( $R^9$ は前記と同義である。)、

- シクロアルキル基 (シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基およびハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されてもよい。)、
- 5 アルコキシ基、アルコキシカルボニル基およびアルキルチオ基 (アルコキシ基、アルコキシカルボニル基およびアルキルチオ基は、例えばハロゲン原子、シクロアルキル基、単環の複素環基、フェニル基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されてもよい。)
- 10 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されてもよい。]

d) アルケニル基

- 15 [アルケニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、ホルミル基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-OCH_2R^9$  および  $-SCH_2R^9$  ( $R^9$ は前記と同義である。)]
- 20 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されてもよい。]

e) アルキニル基

- [アルキニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、ホルミル基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、 $-R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-OCH_2R^{10}$  および  $-SCH_2R^{10}$  ( $R^{10}$ は、フェニル基を表す。フェニル基は、例えばハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル
- 25

基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されてもよい。) 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されてもよい。]

f) アルケニルオキシ基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキニルオキシカルボニル基

10 [この群の各基は、例えばハロゲン原子、オキソ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基およびフェニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されてもよい。]

15 g) シクロアルキル基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニルオキシ基、シクロアルケニルオキシカルボニル基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、ホルミル基、アルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基およびアルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されてもよい。]

25

置換アリール基、置換芳香族複素環基、および単環もしくは 2 環の置換芳香族炭化水素環または置換芳香族複素環の置換基として好ましい例としては、例えば

下記の任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換してよい。

基： 置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、スルホ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいアミジノ基、置換されていてもよいグアニジノ基、置換されていてもよいヒドラジノ基、メルカプト基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、 $-OR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-S(O)_nR^9$  ( $n$ および  
5  $R^9$ は、前記と同義である。)、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいフェニル基または置換されてもよい単環の複素環基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルケニルオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキニルオキシカルボニル基。

15 かかる置換基の特に好ましい例としては、例えば下記の任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換してよい。

基： ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドラジノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基。

20

置換アリール基、置換芳香族複素環基、および単環もしくは2環の置換芳香族炭化水素環または置換芳香族複素環の置換基の具体例としては、メチル、ヘキシル、2-メチル-2-プロピル、2-プロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ヘキシルオキシメチル、シクロプロピルメトキシメチル、アセトキシメチル、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル、メタンスルホニルオキシメチル、N, N-ジメチ

ルスルファモイルオキシメチル、2-(1-ピロリジニル)エトキシメチル、2-  
-メトキシエチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、カルバモイ  
ルメチル、アミジノメチル、メチルチオメチル、シアノメチル、アミノメチル、  
N-アセチルアミノメチル、エテニル、2-プロペニル、エチニル、2-プロピ  
5 ニル、2-メトキシカルボニルエテニル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、  
ニトロ、シアノ、水酸基、アミノ、N、N-ジメチルアミノ、メルカプト、スル  
ホ、カルボキシ、アミジノ、グアニジノ、ヒドラジノ、メトキシ、シクロプロピ  
ルメトキシ、2-(1-ピロリジニル)エトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、  
2-アセトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-メトキシエトキシ、4、  
10 4、5、5、5-ペンタフルオロペントキシ、2-メタンスルフィニルエトキシ、  
フェノキシ、ベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、メトキシカルボニ  
ルオキシ、1-ピロリジニル、3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、N-アセチ  
ルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-メタンスルホニルアミノ、N-  
-メタンスルホニル-N-メチルアミノ、メトキシカルボニル、2-メチル-2  
15 -プロピルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、  
カルバモイル、N、N-ジメチルカルバモイル、2-チアゾリジニル、2-オキ  
サゾリジニル、5-テトラゾリル、メタンスルフィニル、スルファモイル、N、  
N-ジメチルスルファモイル、アセチル、ベンゾイル、エトキシカルボニル、モ  
ルホリノ、ピバロイル、トリフルオロアセチル、ホルミル、エチレンジオキシメ  
20 チル等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば直鎖または分枝した炭素数1~6のアルキル  
基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブ  
チル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペ  
ンチル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブ  
25 チル、3-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブ  
チル等が挙げられる。

置換アルキル基における置換基としては、例えば下記の a) から d) の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に 1 または複数個置換してよい。

- a) ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、ホルミル基、置換されてよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいカルバモイルオキシ基、スルホ基、置換されてもよいスルファモイル基

b) シクロアルキル基、シクロアルケニル基

- [シクロアルキル基およびシクロアルケニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、ホルミル基、置換されてよいアミノ基、水酸基、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、フェニル基、単環の複素環等で置換されてよい。]

c) アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基

- [アルコキシ基、アルコキシカルボニル基およびアルキルチオ基は、例えばハロゲン原子、シクロアルキル基、置換されてよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、単環の複素環等で置換されてよい。]

- d)  $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-OCH_2R^9$ 、 $-SCH_2R^9$  ( $R^9$  は前記と同義である。)

- 置換アルキル基としては、具体的にはトリフルオロメチル、2-ニトロエチル、2-シアノプロピル、4-メルカプトブチル、3-オキソブチル、2-ピペリジノエチル、2-ヒドロキシエチル、3-メトキシプロピル、エトキシカルボニルメチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、6-シクロヘキシルヘキシル、3-シクロヘキセニルブチル、2-フェニルブチル、ベンジル、2-ナ

フチルメチル、フェネチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-キノリルメチル、3-キノリルメチル、3-チエニルプロピル等が挙げられる。

5    なお、ハロアルキル基とは、1～5個のハロゲン原子が置換したアルキル基をいう。

「アルコキシ基」とは、アルキル基が結合したオキシ基をいう。具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。

10    置換アルコキシ基の置換基は、置換アルキル基の置換基と同じものが挙げられる。置換アルコキシ基としては、具体的には、シクロプロピルメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ピロリジノエトキシ、ベンジルオキシ、2-ピリジルメトキシ等が挙げられる。

なお、ハロアルコキシ基とは、1～5個のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基をいう。

15    「アルコキシカルボニル基」とは、アルコキシ基が結合したカルボニル基をいう。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

置換アルコキシカルボニル基における置換基としては、置換アルキル基における置換基と同じものが挙げられる。

20    「アルケニル基」としては、1～3個の2重結合を有する炭素数2～6の直鎖または分岐鎖のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルエテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル  
25    等が挙げられる。好ましいアルケニル基としては、例えばエテニル、1-プロペニル、1-ブテニル基が挙げられる。

置換アルケニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ

基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、ホルミル基、置換されてよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-OCH_2R^9$ 、 $-SCH_2R^9$  ( $R^9$ は前  
5 記と同義である。)等が挙げられる。

また、アルケニルオキシ基とは、アルケニル基が結合したオキシ基をいう。

「アルキニル基」としては、1～3個の3重結合を有する炭素数2～6の直鎖または分岐鎖のアルキニル基が挙げられる。具体的にはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチ  
10 ニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル等が挙げられる。好ましいアルキニル基としては、例えば1-プロピニル、1-ブチニル基等が挙げられる。

置換アルキニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、ホルミル基、置換されてよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、ア  
15 ルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、 $-R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-OCH_2R^{10}$ 、 $-SCH_2R^{10}$  ( $R^{10}$ は前記と同義である。)等が挙げられる。

また、アルキニルオキシ基とは、アルキニル基が結合したオキシ基をいう。

「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数3～7のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロ  
20 ヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。また、シクロアルキルオキシ基とは、シクロアルキル基が結合したオキシ基をいう。

「シクロアルケニル基」としては、例えば炭素数5～7のものが挙げられ、具体的にはシクロヘキセニル基等が挙げられる。また、シクロアルケニルオキシ基  
25 とは、シクロアルケニル基が結合したオキシ基をいう。

置換シクロアルキル基および置換シクロアルケニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、



ホルミル基、アルキル基、ハロアルキル基、置換されてよいアミノ基、水酸基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

- 5 「アシル基」としては、例えば、式 $-Q-R^{11}$ （式中、Qは $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を表し、 $R^{11}$ は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基を表す。）で表されるアシル基等が挙げられる。アシル基としては、具体的にはアセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、p-トルエン
- 10 スルホニル等が挙げられる。好ましいアシル基としては、アセチル基等の炭素数1～6の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基等が挙げられる。また、アシルオキシ基とは、アシル基が結合したオキシ基をいう。

- 置換カルバモイル基における置換基としては、例えばアリール基もしくは複素環基で置換されてもよいアルキル基、およびアリール基、複素環基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。置換カルバモイル基としては、具体的にはエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、ベンジルカルバモイル、（3-ピリジ
- 15 ルメチル）カルバモイル等が挙げられる。

- 20 置換スルファモイル基における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基、複素環基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。置換スルファモイル基としては、具体的にはエチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、2-ピリジルスルファモイル等が挙げられる。

- 25 置換アミノ基における置換基としては、例えばアシル基、アルキル基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。具体的な置換アミノ基としては、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチルアミド、2-ブチ

ルアミド、メチルアミノ、2-メチルプロピルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる。

置換ヒドロキシアミノ基における置換基は、窒素原子、酸素原子のいずれの原子に置換してもよく、その置換基としては、置換アミノ基における置換基と同じ

5      ものが挙げられる。

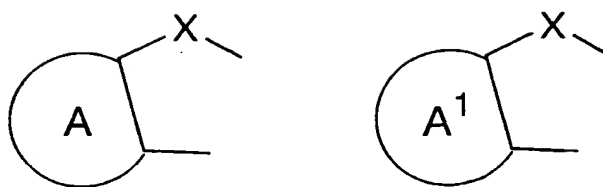
置換アミジノ基における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。具体的な置換アミジノ基としては、メチルアミジノ、フェニルアミジノ、ジメチルアミジノ、エチルアミジノ、ベンジルアミジノ基等である。

10      置換グアニジノ基における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。具体的な置換グアニジノ基としては、メチルグアニジノ、フェニルグアニジノ、ジメチルグアニジノ、エチルグアニジノ、ベンジルグアニジノ基等である。

15      置換ヒドラジノ基における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。具体的な置換ヒドラジノ基としては、メチルヒドラジノ、フェニルヒドラジノ、ジメチルヒドラジノ、エチルヒドラジノ、ベンジルヒドラジノ基等である。

20      「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

本明細書において、 $R^3$ が、 $R^1$ と $R^2$ の一方と結合して、 $-R^1-R^3-$ または $-R^2-R^3-$ が、式：



を表す場合、環Aまたは環A<sup>1</sup>は、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>が結合している炭素原子に結合し、Xは、R<sup>3</sup>が結合している炭素原子に結合する。

- 5      ピラゾール誘導体の互変異性体とは、ピラゾール環に結合している水素原子の結合位置が変わることによって生成する異性体を意味する。本発明は、互変異性体と明記していなくとも、すべての式1のピラゾール誘導体の互変異性体を含み、また互変異性体の混合物をも含む。
- 10      ピラゾール誘導体は薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベン
- 15      ゼンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられる。なお、本発明におけるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩には、それらの水和
- 20      物等の溶媒和物も含まれる。

式1のピラゾール誘導体は、T細胞増殖誘導抑制作用を有する。

本発明の免疫抑制剤は、例えば、以下の疾患等を治療することができる。

1：慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、糖尿病、多発性硬化症、橋本

病、溶血性貧血、重症筋無力症、強皮症、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病等の自己免疫疾患

2 : 慢性気管支喘息、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、花粉症、アレルギー性鼻炎等のアレルギー性疾患

5 3 : 移植片対宿主病、臓器移植時の拒絶反応

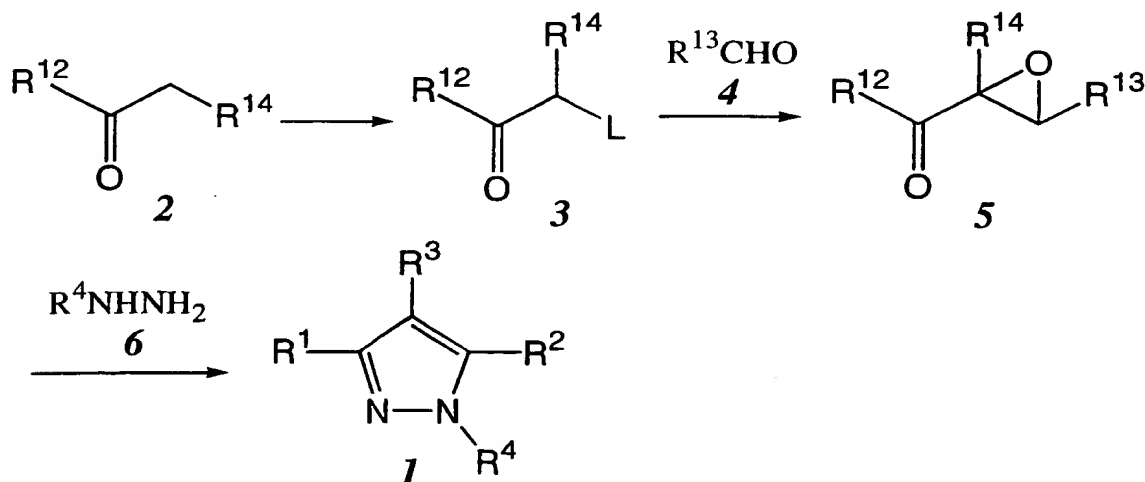
4 : エンテロトキシンによる免疫系の活性化が病因因子とされている急性感染症

5 : 動脈硬化、川崎病

免疫抑制剤としての有用性は、例えば、試験例で示す「スーパー抗原で惹起される免疫応答に対する作用」と「コラーゲン関節炎に対する作用」と「ハプテン誘発潰瘍性大腸炎モデルマウスに対する作用」を試験することで確認することができる。

式1のピラゾール誘導体は、例えば、下記の2種の製造方法で製造することができる。

#### 15 製造方法1



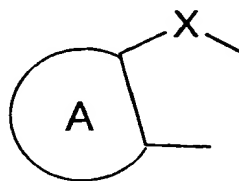
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同義である。

$R^{12}$ と $R^{13}$ の一方は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい芳香族複素環基を表し、他方は、置換されてもよい芳香族複素環基を表す。

20  $R^{14}$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキ

- シ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルケニルオキシ基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルキニルオキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、アシル基、アシルオキシ基、置換されてもよいアリール基もしくは置換されてもよいアミノ基を表す。

また、 $R^{14}$ は、 $R^{12}$ と結合して、 $-R^{12}-R^{14}-$ が、式：



(環AおよびXは前記と同義である。) で表される2価基を表してもよい。

Lは塩素原子または臭素原子を表す。]

10

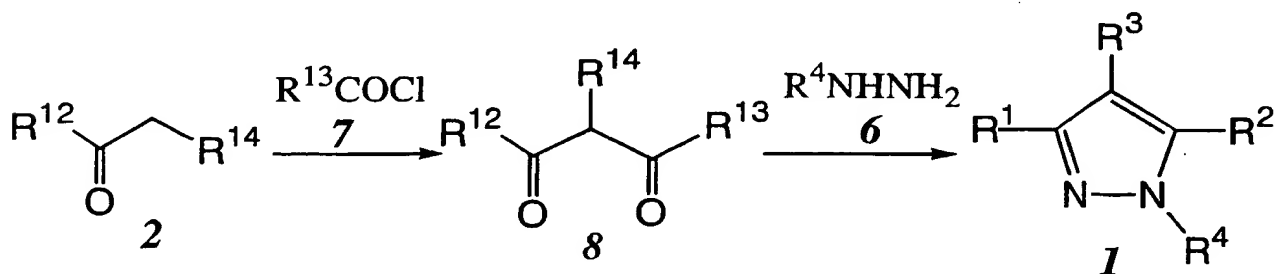
- 式2の化合物をハロゲン化することで、式3の化合物を製造することができる。使用されるハロゲン化剤としては、例えば臭素、塩素、塩化ヨウ素、スルフリルクロリド、臭化第1銅等の銅化合物、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド等が挙げられる。ハロゲン化剤の使用量としては、通常、式2の化合物に対して1~10当量、好ましくは、1~5当量が挙げられる。ハロゲン化反応に使用される溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸、二硫化炭素等が挙げられる。反応温度としては、例えば、0℃から溶媒の沸点の範囲の温度が挙げられ、通常、5分~20時間程度反応する。

- 式3の化合物と式4の化合物を、塩基存在下、反応させることで、式5の化合物を製造することができる。反応に使用する塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシド等の金属アルコキシド類、ブチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド等が挙げられ、好ましい塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等が挙げられる。
- 反応に使用する溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール

類、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル等のエーテル類等が挙げられ、好ましくは、アルコール類が挙げられる。反応温度としては、 $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度が挙げられる。

- 5 式5の化合物と式6の化合物を反応させることで、式1のピラゾール誘導体を製造することができる。式6の化合物の量としては、式5の化合物に対して、1～1.2当量の範囲の量を使用するのが好ましい。反応で使用される溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、THF、ジエチルエーテル等のエーテル類
- 10 等が挙げられ、好ましくは、アルコール類が挙げられる。また、無溶媒で反応することもできる。本反応では、酸の非存在下でも反応は進行するが、酸を添加してもよい。使用する酸としては、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、トルエンスルホン酸等の有機酸、三弗化ホウ素等のルイス酸等が挙げられ、好ましくは、トルエンスルホン酸、三弗化ホウ素が挙げられる。酸の使用量としては、式5の化合物に
- 15 対し、0.1～6当量の範囲の量を使用するのが好ましい。反応温度としては、室温から使用する溶媒の沸点の範囲の温度が挙げられる。

## 製造方法2



- 20 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は前記と同義である。]

式2の化合物を、塩基存在下、式7の化合物と反応させることで、式8の化合物を製造することができる。反応に使用する塩基としては、リチウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム *t*-ブトキシド等

が挙げられる。反応温度としては、 $-100\sim 0^{\circ}\text{C}$ の範囲が挙げられ、好ましくは $-100\sim -50^{\circ}\text{C}$ の範囲が挙げられる。反応に使用する溶媒としては、例えば、THF、ジエチルエーテル等のエーテル類等、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類が挙げられる。

5 式8の化合物と、式6の化合物を反応させることで、式1のピラゾール誘導体を製造することができる。式6の化合物の量としては、式8の化合物に対して、1～1.2当量の範囲を使用するのが好ましい。反応に使用される溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、THF、ジエチルエーテル等のエーテル類  
10 等が挙げられ、好ましくは、アルコール類が挙げられる。また、無溶媒で反応することもできる。本反応では、中性条件で反応することもできるが、酸の存在下、または塩基の存在下で、反応することもできる。酸の存在下で反応する場合は、使用する酸としては、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、トシル酸等の有機酸、三弗化ホウ素等のルイス酸等が挙げられ、式8の化合物に対し、0.1～6当量の酸を用  
15 いるのが望ましい。塩基の存在下で反応する場合は、使用する塩基としては、重曹、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等が挙げられ、式8の化合物に対して、1～6当量の塩基を用いるのが望ましい。反応温度としては、室温から使用する溶媒の沸点の範囲の温度が挙げられる。

20

製造方法1および2で製造される式1のピラゾール誘導体は、 $\text{R}^4$ が置換位置の異なる2種の異性体の混合物として生成するが、これらは通常分離手段を用いることで一方の異性体のみを純度よく得ることができる。

上記の各反応において、アミノ基、水酸基等の反応性の高い官能基は、必要により適当な保護基で、保護、脱保護、又は保護基の変換を行うことができる。この保護、脱保護、または保護基の変換は、一般的な方法によって行うことができ、  
25 例えばProtective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T. W. Greene and

P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991) に記載の方法が挙げられる。

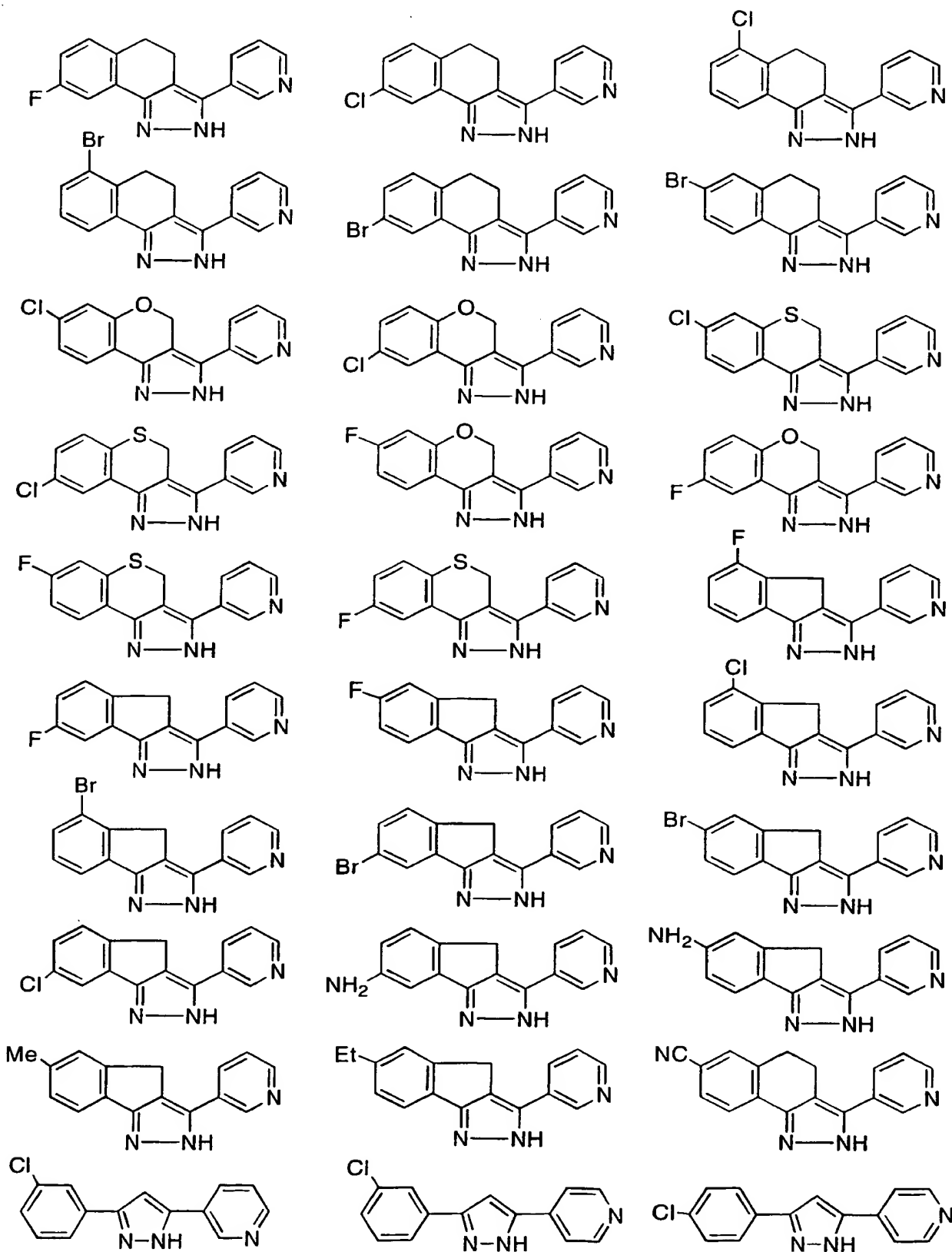
また、式 1 のピラゾール誘導体の置換基は、必要に応じて、上記の反応の後に、各種の変換反応を施すこともできる。これらの変換反応としては、例えば、酸化によるスルフィドのスルホキシド、スルホンへの変換、還元によるカルボニルのアルコールへの変換、加溶媒分解によるエステルのアルコールまたはカルボキシルへの変換、ニトリルのカルボキシルへの変換、アルキル化、アシル化等が挙げられる。

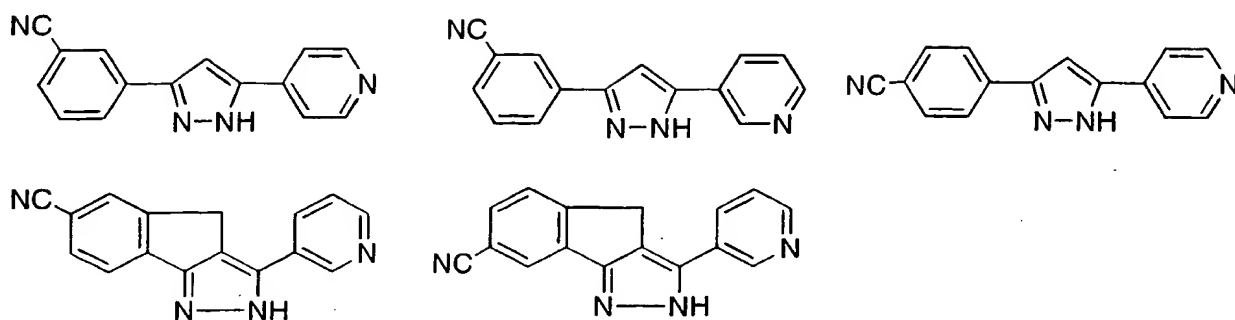
式 1 のピラゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩は、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための製剤としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調整され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

用量は、年齢、体重等の患者の状態、症状、投与経路により変化するが、通常は成人（体重 60 kg）に対して本発明化合物の有効成分量として、0.05～5000mg、好ましくは 0.5～500mg の 1 日投与量で、1 日に 1～3 回毎日連続投与するか、断続投与もしくは間欠投与法を実施することもできる。



以下に好ましい化合物を例示する。



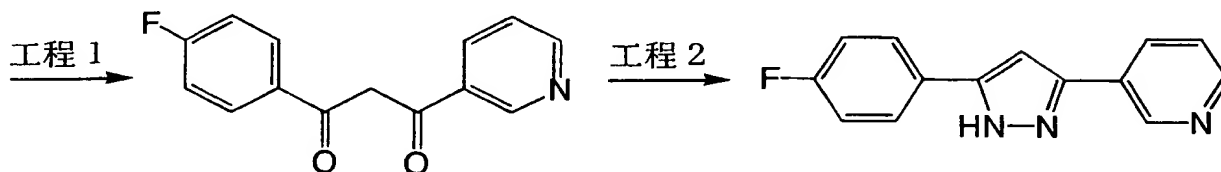


### 実施例

以下に実施例、試験例を挙げる。これらは本発明を説明するためだけのもので  
 5 あって、本発明をなんら限定するものではない。

### 実施例 1

#### 3- (3-ピリジル) -5- (4-フルオロフェニル) -ピラゾール



10

#### 工程 1 :

窒素雰囲気下、4-フルオロアセトフェノン 1.4gをTHF 50mlに溶解し、-78℃で 1.0M リチウムビストリメチルシリルアミド/THF溶液 41mlを滴下し 1時間攪拌した。反応液を-10℃に昇温して2時間攪拌した。その後、この反応液に、  
 15 -78℃で塩化ニコチノイル塩酸塩 1.81gをTHF 15mlに懸濁させた液にトリエチルアミン 1.03gを加えたものを3時間かけて滴下した。反応液を室温に戻し、12時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、目的物 2.24gを白色  
 20 結晶として得た。

## 工程 2 :

1- (3-ピリジル) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3-プロパンジオン  
 3.8gをエタノール 200mlに溶解し、ヒドラジン-水和物 0.80gを滴下し6時間加  
 熱還流した。反応液を室温に戻し、飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出し  
 5 た。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧除去した。残渣をカラムク  
 ロマトグラフィー (シリカゲル : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製した後、  
 クロロホルムを添加したTHFにて再結晶を行い目的物 2.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm

6.84(1H, s), 7.11-7.18(2H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.64-7.69(2H,  
 10 m), 8.60(1H, dd,  $J=4.6, 1.7\text{Hz}$ ), 9.03(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ )

mp 202.0-203.0°C

元素分析 計算値 C : 70.28 H : 4.21 N : 17.56

実測値 C : 69.95 H : 4.08 N : 17.45

## 15 実施例 2

6-クロロ-3-(3-ピリジル)-4H-インデノ[1, 2-c]ピラゾール



## 工程 1 :

5-クロロインダノン 9.15gを酢酸 200mlに溶解し、臭素 3.11mlを酢酸 20ml  
 20 に溶解したものを1時間かけて滴下した。二晩攪拌した後、溶媒を留去し、残渣  
 に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
 溶媒を減圧除去した。残渣をメタノール 200mlに溶解し、ニコチンアルデヒド  
 7.77mlを加えた。0°Cにて、5N ナトリウムメトキシド / メタノール溶液 27mlを  
 加え5時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノール、水にて洗浄した後、濾過物

を乾燥させ目的物 6.47gを得た。

工程 2 :

3'- (3-ピリジル) -スピロ [5-クロロインダン-2, 2'-オキシラン]  
5 -1-オン 6.47gをエタノール 150mlに溶解し、ヒドラジン-水和物 1.96mlを加え1時間加熱還流した。その後、三弗化ホウ素ジエチルエーテル錯体 1.46mlを滴下し、さらに4時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をトルエン、水にて洗浄した後、THFにて再結晶を行い目的物 2.31gを得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm  
3.87(2H, s), 7.37-7.45(2H, m), 7.55(1H, s), 7.66(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.64-8.61(1H, m), 9.01(1H, s)  
mp 274.0-275.0°C  
元素分析 計算値 C : 67.30 H : 3.77 N : 15.70  
15 実測値 C : 67.01 H : 3.89 N : 15.63

実施例 3

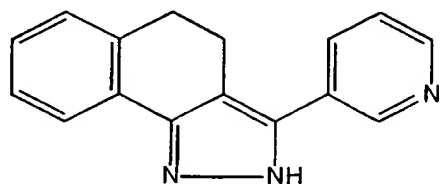
6-クロロ-3-(3-ピリジル)-4H-インデノ[1, 2-c]ピラゾール塩酸塩

- 20 実施例 2 で得られた化合物をメタノール 200mlに溶解し、4N 塩化水素/ジオキサン溶液 10mlを滴下した。反応液を2時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をメタノールにて再結晶を行い目的物 1.80gを得た。

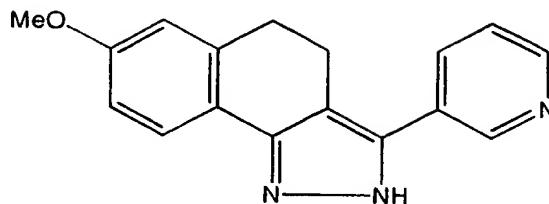
- $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm  
• 3.98(2H, s), 7.45(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.65-7.69(1H, m), 7.69(1H, s), 7.84-7.90(1H, m), 8.56(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.71-8.74(1H, m), 9.13(1H, s)  
mp 300°C以上

## 実施例 4 ～ 26

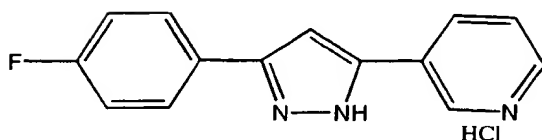
実施例 1 ～ 3 と同様にして、以下の化合物を合成した。



実施例 4

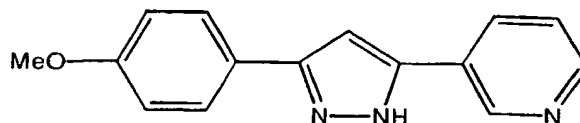


実施例 5

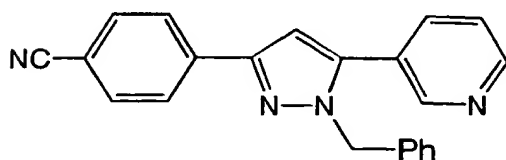


5

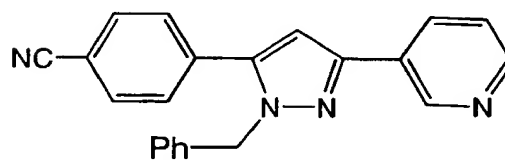
実施例 6



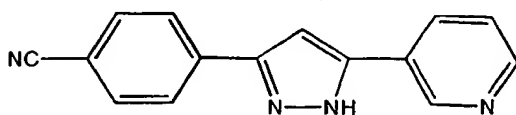
実施例 7



実施例 8

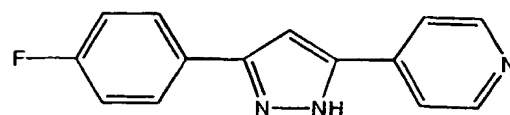


実施例 9

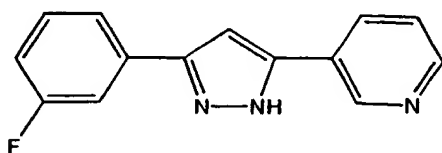


10

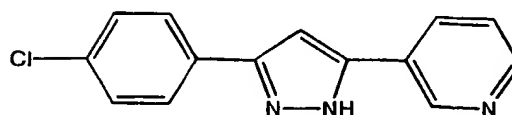
実施例 10



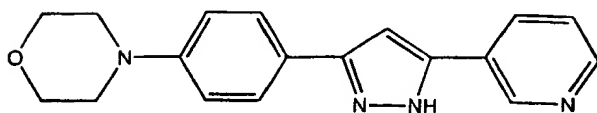
実施例 11



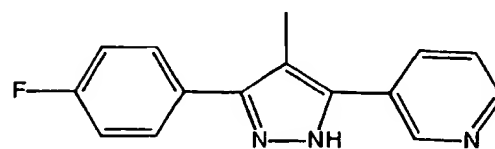
実施例 12



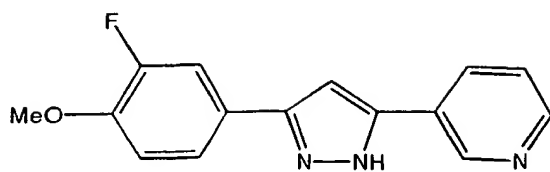
実施例 13



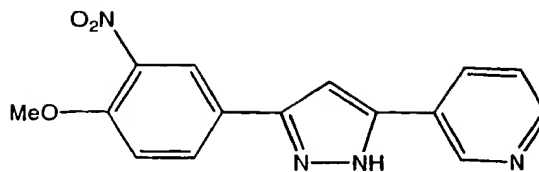
実施例 14



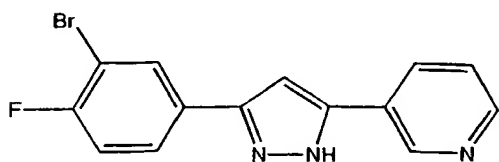
実施例 15



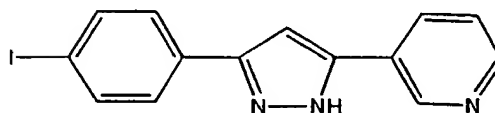
实施例 16



实施例 17

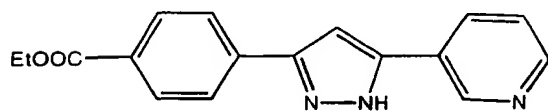


实施例 18

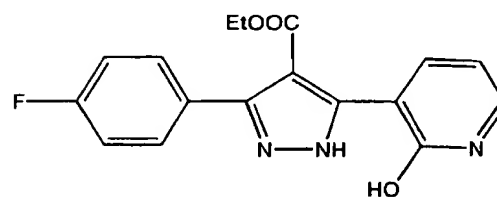


实施例 19

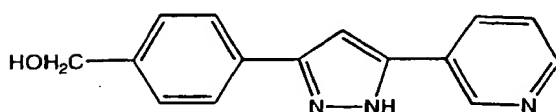
5



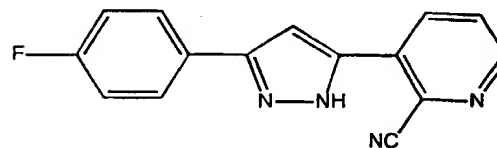
实施例 20



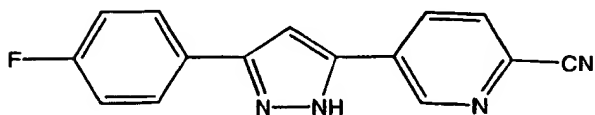
实施例 21



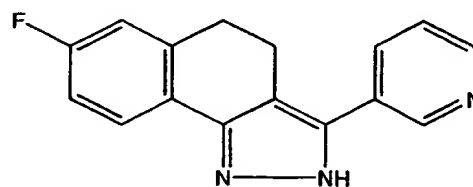
实施例 22



实施例 23

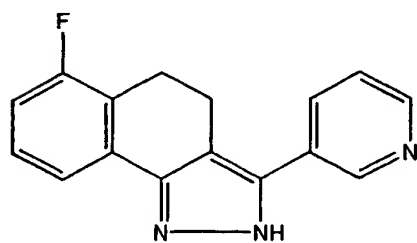


实施例 24



实施例 25

10



实施例 26

これらの化合物の物性値等のデータを以下に示す。

実施例	$^1\text{H}$ -NMR $\delta$ : ppm	m p ( $^{\circ}\text{C}$ )
4	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 3.01-3.06(4H, m), 7.63-7.65(1H, m), 7.24-7.29(3H, m), 7.31-7.42(1H, m), 7.62-7.64(1H, m), 8.62(1H, dd, $J=5.0$ , 1.7Hz), 8.92(1H, d, $J=1.7$ Hz)	228-229
5	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 2.94-2.97(4H, m), 3.84(3H, s), 6.80-6.85(2H, m), 7.36(1H, dd, $J=7.9$ , 5.0Hz), 7.54-7.60(1H, m), 7.96-7.93(1H, m), 8.60(1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.90(1H, s)	212.0-212.5
6	(270MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.36(2H, dd, $J=8.9$ , 8.9Hz), 7.51(1H, s), 7.88(2H, dd, $J=5.6$ , 8.9Hz), 8.02(1H, dd, $J=7.7$ , 5.6Hz), 8.79-8.84(2H, m), 9.28(1H, s)	247-257 (dec.)
7	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 3.86(3H, s), 6.81(1H, s), 6.99(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.36(1H, dd, $J=7.6$ , 5.0Hz), 7.59(2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.10(1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.59(1H, d, $J=5.0$ Hz), 9.06(1H, s)	200-201
8	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 5.40(2H, s), 6.77(1H, s), 7.07-7.10(2H, m), 7.28-7.36(4H, m), 7.58-7.63(1H, m), 7.71(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.98(2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.63-8.67(2H, m)	118-119
9	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 5.41(2H, s), 6.76(1H, s), 7.07(2H, d, $J=6.3$ Hz), 7.26-7.37(4H, m), 7.46(2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.70(2H, d, $J=7.3$ Hz), 8.17(1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.58(1H, d, $J=5.0$ Hz), 9.08(1H, s)	186-187
10	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 7.47-7.56(1H, m), 7.50(1H, s), 7.94(2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.03(1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.19(1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.56(1H, d, $J=4.0$ Hz), 9.06(1H, s)	262-263
11	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 6.90(1H, s), 7.14(2H, t, $J=8.6$ Hz), 7.63-7.68(4H, m), 8.67(2H, d, $J=6.0$ Hz)	194-195
12	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 6.91(1H, s), 7.10-7.23(1H, m), 7.30-7.51(4H, m), 8.09-8.14(1H, m), 8.61-8.63(1H, m), 9.07(1H, s)	212-213
13	(300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 6.88(1H, s), 7.46-7.30(3H, m), 7.62-7.66(2H, m), 8.04-8.07(1H, m), 8.60-8.62(1H, m), 9.02(1H, d, $J=1.5$ Hz)	226-227

実施例	$^1\text{H-NMR}$ $\delta$ : ppm	m p (°C)
1 4	(270MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.17(4H, s), 3.75(4H, s), 7.04(2H, d, J=8.3Hz), 7.14-7.16(1H, m), 7.45-7.47(1H, m), 7.67(2H, d, J=8.3Hz), 8.18-8.22(1H, m), 8.51(1H, s), 9.06(1H, s)	246-247
1 5	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 2.30(3H, s) 7.12-7.18(2H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.50-7.55(2H, m), 7.91-7.95(1H, m), 8.60-8.62(1H, m), 8.89(1H, s)	173 (dec.)
1 6	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 3.94(3H, s), 6.81(1H, s), 7.00-7.06(1H, m), 7.36-7.44(3H, m), 8.07(1H, d, J=7.8Hz), 8.60(1H, d, J=3.3Hz), 9.03(1H, s)	213-214
1 7	(270MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.97(3H, s), 7.39(1H, s), 7.46-7.51(2H, m), 8.09-8.33(2H, m), 8.33(1H, s), 8.53(1H, d, J=1.7Hz), 8.55(1H, d, J=1.7Hz), 9.05(1H, d, J=1.9Hz)	224-225
1 8	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 7.41(1H, s), 7.40-7.60(2H, m), 7.89(1H, brs), 8.17(2H, m), 8.54(1H, brs), 9.04(1H, s)	234-235
1 9	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 6.88(1H, s), 7.37-7.46(1H, m), 7.40(2H, d, J=8.3Hz), 7.81(2H, d, J=8.3Hz), 8.04-8.08(1H, m), 8.60-8.62(1H, m), 9.02(1H, d, J=2.0Hz)	226-227
2 0	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 6.85(1H, s), 7.18-7.22(1H, m), 7.68(2H, d, J=8.4Hz), 7.92-7.95(1H, m), 7.95(2H, d, J=8.4Hz), 8.45-8.47(1H, m), 8.96(1H, m)	165-166
2 1	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 1.09(3H, t, J=7.3Hz), 4.18(2H, q, J=7.3Hz), 6.54(1H, dd, J=7.3, 6.3Hz), 7.07-7.14(2H, m) 7.45(1H, dd, J=6.3, 2.0Hz), 7.54-7.60(2H, m) 8.75(1H, dd, J=7.3, 2.0Hz)	144-145
2 2	(270MHz, DMSO- $d_6$ ) 4.54(2H, d, J=5.6Hz), 7.28(1H, s), 7.38-7.53(3H, m), 7.72-7.88(2H, m), 8.14-8.23(1H, m), 8.50-8.58(1H, m), 9.07(1H, s)	202-203



実施例	$^1\text{H}-\text{NMR}$ $\delta$ : ppm	m p (°C)
2 3	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 7.15-7.22(2H, m), 7.25(1H, s), 7.57-7.66(3H, m), 8.34(1H, dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$ ), 8.69(1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$ )	219-220
2 4	(270MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 6.90(1H, s) 7.15-7.25(2H, m), 7.55-7.63(2H, m), 7.76(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.26(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 9.16(1H, s)	268-269
2 5	(300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 3.87(2H, s), 7.07-7.14(1H, m), 7.24-7.30(1H, m), 7.40-7.46(1H, m), 7.66-7.71(1H, m), 8.03(1H, dt, $J=7.9, 2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 8.62(1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$ ), 9.01(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$ )	258-259
2 6	(300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 3.91(2H, s), 7.02-7.08(1H, m), 7.38-7.47(2H, m), 7.53-7.56(1H, m), 8.02-8.06(1H, m), 8.62-8.65(1H, m), 9.03(1H, $J=1.8\text{Hz}$ )	245-246

### 試験例 1

#### スーパー抗原で惹起される免疫応答に対する作用

- 5      脾細胞をスーパー抗原である黄色ブドウ球菌外毒素（スタフィロコッカル エンテロトキシンB）で刺激するとリンパ球の増殖が引き起こされることが報告されている（J. Immunology, 105: 1453, 1970）。この細胞幼若化反応を用いてスーパー抗原で惹起される免疫応答に対するピラゾール誘導体の作用を検討した。

- 10      BALB/cマウスから脾臓を採取し、常法に従って脾細胞浮遊液を調製した。10%の濃度になるようウシ胎仔血清を添加した培養液（RPMI1640；日研生物医学研究所）で  $1 \times 10^7$  cell/ml濃度に調製した脾細胞浮遊液25  $\mu\text{l}$  に0.12  $\mu\text{g/ml}$  スタフィロコッカル エンテロトキシンB溶液25  $\mu\text{l}$  とピラゾール誘導体を4, 12, 37, 111, 333, 1000nMの濃度で50  $\mu\text{l}$  添加し、5%  $\text{CO}_2$  37°Cの条件下で72時間培養した。培養終了の5時間前にトリチウムで標識したチミジンを添加し、培養終了後、細胞内に
- 15      取り込まれたトリチウム標識チミジン量を測定した。得られた測定値より、細胞の増殖を50%抑制する濃度（ $\text{IC}_{50}$  :  $\mu\text{M}$ ）を求めた。その結果を下表に示す。

実施例	1	2	5	7	9	12	13	15	16
I C <sub>50</sub>	0.67	0.06	0.15	0.95	0.55	1.35	0.05	1.10	0.29

実施例	17	18	19	20	21	22	23	24
I C <sub>50</sub>	0.38	0.24	0.19	1.01	1.28	1.73	0.71	0.56

## 試験例 2

### コラーゲン関節炎に対する作用

コラーゲン関節炎の惹起はTrenthamらの方法に従った(J. Exp. Med., 164, 857, 1997)。DBA/1JマウスをウシII型コラーゲンで免疫することで関節炎を惹起した。実施例 6 のピラゾール誘導体を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、ウシII型コラーゲンを感作した日から連日7週間にわたって50 mg/kgの投与量で経口投与した。最終投与後にマウスの各四肢について発赤、浮腫および関節変形の程度を観察し、以下に示す0～4のスコアを付け、その四肢についてのスコアを合計した値を関節炎スコアとした（マウス1個体あたりの最大スコアは16である）。

0 : 正常

1 : 軽度（1関節のみの腫張、発赤）

2 : 中度（2関節以上5関節以下の関節の腫張、発赤）

3 : 高度（足全体に軽い腫張、発赤）

4 : 重症（足全体に強い腫張、発赤／関節強直）

その結果を下表に示す。

動物群	投与量(mg/kg)	動物数	関節炎スコア（平均値±SD）
対照群	—	10	11.1 ± 3.3
実施例 6 の群	50	9	4.6 ± 3.4

## 試験例 3

ハプテン誘発潰瘍性大腸炎モデルマウスに対する作用

ハプテン誘発潰瘍性大腸炎の惹起はElsonらの方法に従った(J. Immunology, 157, 2174, 1996)。BALB/cマウスにトリニトロベンゼンスルホン酸を直腸内注  
5 入することで慢性の炎症性腸疾患を惹起した。実施例 3 のピラゾール誘導体を  
0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、トリニトロベンゼンスルホン酸を感作し  
た日から連日 2 週間にわたって 50 mg/kgの投与量で経口投与した。試験期間中、  
体重および便の状態を観察し、Murthyらの方法に従って以下に示す 0～4 のスコ  
アを付けた (Digestive Disease and Science, 38, 1722, 1993)。

- 10        0    :   正常  
          1    :   軽度 (軟便が認められ、体重減少は 5 %未満)  
          2    :   中度 (軟便が認められ、体重減少が 5 %以上)  
          3    :   高度 (下痢)  
          4    :   重症 (下痢かつ出血が認められる)

15        その結果を下表に示す。

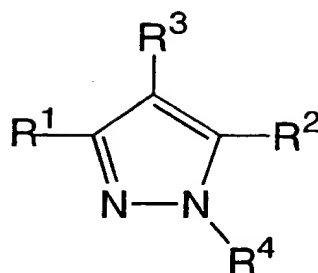
動物群	投与量(mg/kg)	動物数	最大スコア (平均値±SD)
対照群	—	10	3.5 ± 0.71
実施例 3 の群	50	10	1.5 ± 0.85

20    産業上の利用性

式 1 のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、免疫抑制剤と  
して有用であり、自己免疫疾患、アレルギー性疾患等の治療剤として使用できる。

## 請 求 の 範 囲

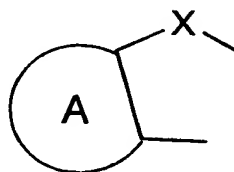
1. 式：



5 [式中、 $R^1$ と $R^2$ の一方は、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい芳香族複素環基を表し、他方は、置換されてもよい芳香族複素環基を表す。

$R^3$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルケニルオキシ基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルキニルオキシ基、シアノ基、  
10 ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、アシル基、アシルオキシ基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいアミノ基を表す。

また、 $R^3$ は、 $R^1$ と $R^2$ の一方と結合して、 $-R^1-R^3-$ または $-R^2-R^3-$ が、式：



15

(環Aは、置換されてもよい単環もしくは2環の芳香族炭化水素環、または置換されてもよい単環もしくは2環の芳香族複素環を表す。Xは、メチレン、エチレン、トリメチレン、 $-CO-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-N(R^5)CH_2-$ 、 $-CO-$ 、酸素原子、硫黄原子または $-N(R^5)-$ を表す。 $R^5$ は、  
20 水素原子またはアルキル基を表す。) で表される2価基を表してもよい。

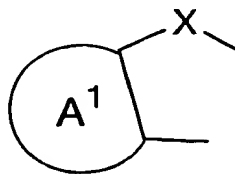
$R^4$ は、水素原子または置換されてよいアルキル基を表す。]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

2.  $R^4$ が水素原子である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

5 3.  $R^1$ と $R^2$ の一方が、置換されてもよいフェニル基または置換されてもよい単環の芳香族複素環基であり、他方が、置換されてもよい単環もしくは2環の含窒素芳香族複素環基であり、環Aが、置換されてもよいベンゼン環または置換されてもよい単環の芳香族複素環である請求項1または2記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

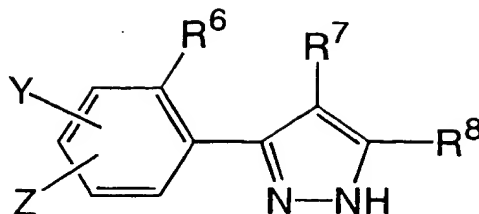
10 4.  $R^1$ と $R^2$ の一方が、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリルもしくは置換されたこれらの基であり、他方が、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリルもしくは置換されたこれらの基であり、 $R^3$ が、水素原子、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基もしくはアシル基を表すか、  
15 または、 $R^3$ が、 $R^1$ と $R^2$ の一方と結合して、 $-R^1-R^3-$ または $-R^2-R^3-$ が、式：



(Xは、請求項1における意義と同義である。環 $A^1$ は、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、チオフェン環、フラン環もしくは置  
20 換されたこれらの環を表す。) で表される2価基である請求項1または2記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

5. Xがメチレン、エチレン、トリメチレン、 $-CO-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-N(R^5)CH_2-$  ( $R^5$ は請求項1における意義と同義である。) または $-CO-$ である請求項1～4のいずれか記載のピラゾール誘導体  
25 またはその薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

6. 式:



[式中、Yは、ハロゲン原子、アルコキシ基、シアノ基またはアルキル基を表す。

Zは、水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ

5 基またはアルキル基を表す。

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、下記(1)または(2)のとおりである。

(1) R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は、共に水素原子を表す。

R<sup>8</sup>は、置換されてもよい3-または4-ピリジルを表す。

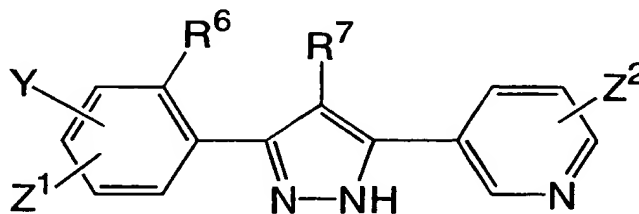
(2) R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は一緒になって、-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-が、メチレン、エチレン、-OCH

10 <sub>2</sub>-または-SCH<sub>2</sub>-を表す。

R<sup>8</sup>は、置換されてもよい3-ピリジルを表す。]

で表されるピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩。

7. 式:



[式中、Y、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、請求項6における意義と同義である。

Z<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、シアノ基またはニトロ基を表す。Z<sup>2</sup>は、水素原子、アルキル基、シアノ基、水酸基またはアルコキシ基を表す。]

20 で表される請求項6記載のピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩。

8.  $Z^1$  および  $Z^2$  が、共に水素原子である請求項 7 記載のピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩。

9. 以下のいずれかの請求項 6 記載のピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩。

- 5
- ・ 3 - (3 - ピリジル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール
  - ・ 6 - クロロ - 3 - (3 - ピリジル) - 4 *H* - インデノ [1, 2 - *c*] ピラゾール
  - ・ 7 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 - (3 - ピリジル) - 2 *H* - ナフト [1, 2 - *c*] ピラゾール

10 10. 請求項 6 ~ 9 のいずれか記載のピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩を含有する医薬。

11. 請求項 6 ~ 9 のいずれか記載のピラゾール誘導体もしくはその互変異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩を含有する免疫抑制剤。

12. T細胞増殖誘導抑制剤である請求項 1 ~ 5 または 11 のいずれか記載の免疫抑制剤。

15 13. 自己免疫疾患治療剤である請求項 1 ~ 5 または 11 のいずれか記載の免疫抑制剤。

14. 慢性関節リウマチ治療剤である請求項 1 ~ 5 または 11 のいずれか記載の免疫抑制剤。

20 15. 多発性硬化症治療剤である請求項 1 ~ 5 または 11 のいずれか記載の免疫抑制剤。

16. 潰瘍性大腸炎治療剤である請求項 1 ~ 5 または 11 のいずれか記載の免疫抑制剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02552

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/04, 491/052, 495/04, 521/00, A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D401/04, 491/052, 495/04, 521/00, A61K31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 9-71566, A (Eisai Co., Ltd.), March 18, 1997 (18. 03. 97), Examples & WO, 97/02244, A1 & AU, 9662422, A & EP, 838453, A1	1-4, 13 5-12, 14-16
X	JP, 8-73464, A (Eisai Co., Ltd.), March 19, 1996 (19. 03. 96), Examples (Family: none)	1-5, 13
X	US, 3843665, A (Sandoz-Wander, Inc.), October 22, 1974 (22. 10. 74), Examples (Family: none)	6, 10
X	DE, 2317716, A (Sandoz AG, Basel (Schweiz)), May 2, 1974 (02. 05. 74), Examples & BE, 797964, A & NL, 7304722, A & DD, 105225, A	6, 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
August 17, 1998 (17. 08. 98)Date of mailing of the international search report  
August 25, 1998 (25. 08. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D401/04, 491/052, 495/04, 521/00, A61K31/44

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D401/04, 491/052, 495/04, 521/00, A61K31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 9-71566, A (エーザイ株式会社), 18. 3月. 1 997 (18. 03. 97), 実施例 & WO, 97/02244, A1 & AU, 9662422, A & EP, 838453, A1	1-4, 13 5-12, 14-16
X	JP, 8-73464, A (エーザイ株式会社), 19. 3月. 1 996 (19. 03. 96), 実施例 (ファミリーなし)	1-5, 13
X	US, 3843665, A (Sandoz-Wander, Inc.), 22. 10 月. 1974 (22. 10. 74), 実施例 (ファミリーなし)	6, 10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 08. 98

国際調査報告の発送日

25.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

**BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**